INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°25

BUSCA REALIZADA EM 7 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

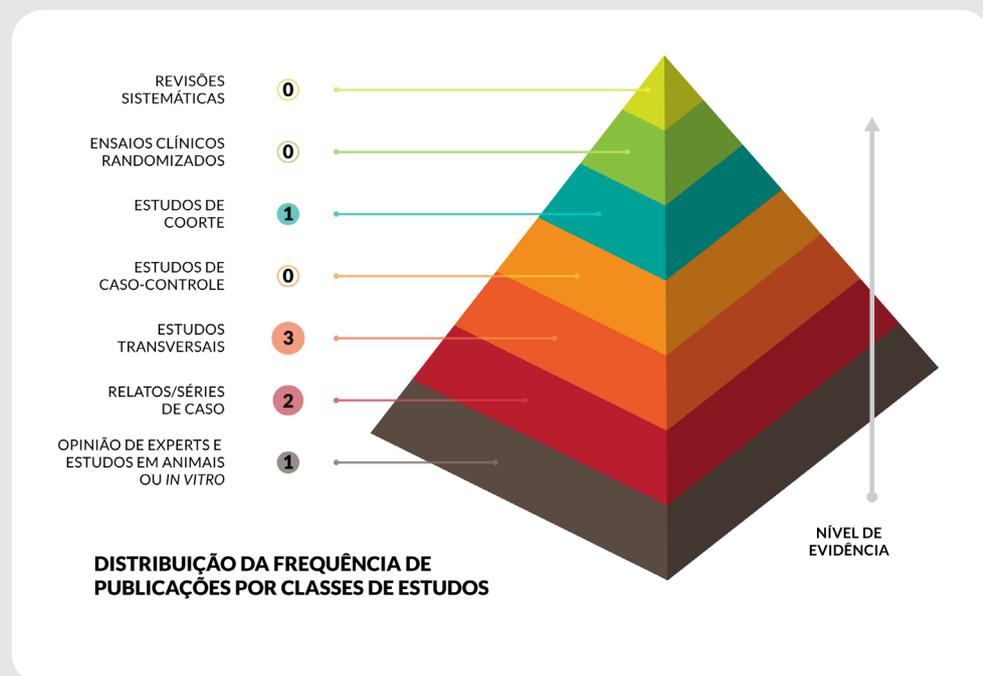
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 7 ARTIGOS E 9 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

Hidroxicloroquina e azitromicina 3
Coorte retrospectiva

Vitamina D 4
Estudo ecológico

Vacina BCG 4
Estudo ecológico

Vacina BCG 5
Estudo ecológico

Tocilizumabe 6
Relato de Casos

Hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, teicoplanina 7
Relato de caso

Diversas tecnologias 7
Revisão narrativa

Referências 9

Apêndice 1: Protocolos de Ensaios Clínicos registrados em 07/05/2020 na Base ClinicalTrials.gov 11

Apêndice 2: Ensaios Clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp e informados em 22/04/2020 13

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ FRANÇA

Trata-se de coorte retrospectiva de 1061 pacientes com teste para SARS-CoV-2 positivo tratados com hidroxicloroquina (200 mg 3x ao dia por 10 dias) associado com azitromicina (500 mg no dia 1 seguido de 250 mg ao dia pelos próximos 4 dias). Os desfechos primários foram: (i) piora clínica (UTI, óbito após três dias ou hospitalização prolongada) e (ii) contagiosidade avaliada por PCR e cultura. O tratamento foi recomendado para todos os pacientes com teste positivo, com ou sem sintomas. Aqueles que completaram ao menos 3 dias de tratamento e 9 dias de seguimento foram incluídos. Os pacientes foram divididos para comparação estatística: desfecho clínico ruim (PClinO), desfecho virológico ruim (PVirO) e desfecho bom (GO). A idade média foi de 43,6 anos (desvio padrão, 15,6 anos). A maioria (95,0%) dos pacientes apresentou baixo risco para deterioração clínica. O tempo entre o início dos sintomas e o primeiro dia de tratamento (dia 0) foi de 6,4 dias (desvio padrão de 3,8 dias). Um total de 973 pacientes (91,7%) teve um bom resultado clínico (GO). A maioria dos pacientes não relatou nenhum evento adverso atribuível ao tratamento (97,6%). Vinte e cinco pacientes relataram eventos adversos leves e três interromperam o tratamento. Nove pacientes tiveram um prolongamento do intervalo QTc superior a 60 ms, mas nenhum excedeu 500 ms. Quarenta e seis pacientes (4,3%) foram classificados no grupo PClinO. Na análise multivariada, apenas idade avançada (OR = 1,11, IC 95%: 1,07 — 1,15), uso de agentes beta bloqueadores seletivos (OR = 4,16, IC 95%: 1,19 — 14,55), uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina II (OR = 18,40, IC 95%: 6,28-53,90) e pontuação NEWS (risco para deterioração clínica) média e alta (OR = 9,48, IC 95%: 3,25 — 27,66; OR = 10,05, IC 95%: 3,16 — 32,02, respectivamente) foram significativamente associados ao mau resultado clínico. Três pacientes graves foram tratados com anti-IL1 (anakinra) e nenhum deles morreu. Nenhum paciente foi tratado com esteroides. Anticoagulantes curativos e preventivos em altas doses foram administrados em pacientes graves. Em 18 de abril de 2020, 33 de 46 pacientes no grupo PClinO estavam curados. Quarenta e sete pacientes, incluindo 5 que também eram PClinO, exibiram um derramamento viral persistente (contagiosidade) no final do tratamento. Os pacientes do grupo PVirO eram mais velhos, mais propensos a usar agentes bloqueadores beta seletivos e bloqueadores dos receptores da angiotensina II, mas essa associação não foi mantida em regressão múltipla linear. Dessa forma, 1048 (98,7%) dos pacientes que receberam a combinação HCQ + AZ estão curados até o momento da escrita do artigo.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8/11 critérios foram atendidos. Dois critérios não eram aplicáveis pois a coorte não teve grupo de comparação, ou seja, teve somente um braço. Ademais, um critério não se aplica, uma vez que não houve perda de seguimento relatada pelos autores. Em leitura crítica, é possível concluir que o tratamento foi bem tolerado. No entanto, não é possível saber a eficácia real do tratamento sem um grupo controle. Uma vez que a maioria dos pacientes teve um curso leve da doença, pode ser que eles se recuperassem sem tratamento nenhum. Pacientes graves tiveram que receber tratamentos adicionais. Recomenda-se a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados, com estratificação para gravidade de COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

VITAMINA D

ESTUDO ECOLÓGICO \ REINO UNIDO E SUÍÇA

O estudo testou a hipótese de que baixos níveis de vitamina D possuem envolvimento na taxa de infecção por SARS-CoV-2 e na gravidade dos sintomas, em vista do papel do composto para o sistema imune. Com base em análises espaciais, verificaram forte correlação entre fatalidades e níveis altos de surto de COVID-19 em países localizados em latitudes altas (acima de 30° norte) do hemisfério norte durante o período do inverno. Os autores comentam que, durante o inverno, os países fora dos trópicos possuem incidência baixa de luz ultravioleta, dificultando a produção de vitamina D. Como exemplo, citam a Itália como um país de população com baixos níveis de vitamina D e que revelou o maior surto de COVID-19 na Europa. Para explicar países que não se enquadram nesse padrão latitudinal, os autores sugerem que níveis altos ou baixos de vitamina D na população se devem a outras causas. Por exemplo, o Brasil possui altos índices de COVID-19, porém são relatados níveis baixos de vitamina D em parte da população em virtude da cor de pele (maioria preta e parda) e acesso limitado aos serviços de saúde. Outro exemplo, o Japão se enquadra no padrão latitudinal, porém a população apresenta níveis altos de vitamina D em função de uma dieta rica em peixes. Análises de modelos causais também demonstraram o mesmo padrão de maior incidência e gravidade em latitudes maiores, mesmo ponderando por outras variáveis, como ações de isolamento social, cor da pele, vestuário, suplementação de vitamina D, etc.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de estudos ecológicos. Uma análise crítica permite observar que o estudo demonstra uma correlação, porém os fatores causais são frágeis. Observam-se muitos países que desviam do padrão latitudinal para incidência e gravidade dos casos de COVID-19, e os possíveis fatores para isso são especulativos. Considerando o Brasil, são limitadas as evidências sobre os níveis de vitamina D na população. Fatores demográficos não foram bem esclarecidos, assim como não são considerados possíveis problemas de notificação e sua influência sobre o tempo da epidemia em cada país. Adicionalmente, o número de testes realizados nos diferentes países não foi considerado. O artigo ainda não foi revisado por pares.

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ MÉXICO

Neste estudo, os autores analisaram a diferença nas taxas de mortalidade entre países de alta renda, com e sem histórico de programa universal de vacinação contra BCG. Países com Renda Nacional Bruta (RNB) per capita superior a U$ 12.375, com pelo menos 1.000 casos de COVID-19 e pelo menos 1 milhão de habitantes foram incluídos no estudo. Após aplicação dos critérios de inclusão, 20 países foram divididos em três grupos principais: países sem histórico de política de vacinação universal contra BCG (n = 5), países com uma política atual de vacinação universal (n = 5), e países com programas anteriores de vacinação contra BCG (n = 10), que resultaram na vacinação da população adulta e idosa. Os autores informaram que a coleta de dados foi feita a partir de fontes publicamente disponíveis,

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

e que possíveis fatores de confusão, como as diferenças demográficas, econômicas e os diferentes estágios da pandemia em cada país, foram levados em consideração durante a análise dos dados. Como conclusão, os autores informam que o status da política de vacinação de BCG parece não ter efeito na mortalidade relacionada à COVID-19.Ou seja, verificou-se que não existe diferença estatisticamente significativa nas taxas de mortalidade entre países com uma política de vacinação BCG atual ou anterior, quando comparados àqueles que nunca tiveram esse programa. No entanto, alertam os pesquisadores, o potencial imunoestimulador da vacina BCG ainda pode ser útil no desenvolvimento de futuras vacinas ou de outras medidas profiláticas.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de estudos ecológicos. Em leitura crítica, observou-se que, embora tenham sido levados em conta possíveis fatores de confusão na análise dos dados, alguns fatores, como a susceptibilidade genética a algumas doenças que poderiam afetar a mortalidade, não foram considerados. Além disso, embora a cobertura dos países que atualmente usam a vacina BCG tenha sido superior a 90%, não houve dados disponíveis sobre a cobertura para países com programas anteriores de vacinação. A fonte de dados utilizada para coleta de informações sobre número de casos e mortalidade por COVID-19 (Worldometer) não é considerada uma fonte oficial (WHO). Por fim, observa-se que os autores definiram critérios de seleção que limitaram a inclusão de países (de acordo com a classificação do Banco Mundial). Dessa forma, países com rendas per capta mais baixa, como o Brasil, não foram incluídos.

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ *TUNÍSIA*

Para avaliar a correlação entre a vacinação com vacina BCG e a mortalidade por COVID-19, os autores dividiram os países (com mais de um milhão de habitantes, com mais de 500 casos e países que realizaram mais de cem testes por milhão de habitantes) em quatro grupos: (a) países de renda média baixa que possuem política universal de vacinação BCG; (b) países com renda média e alta que possuem uma política atual de vacinação BCG; (c) países com renda média e alta que possuíam política universal de vacinação BCG, mas que foram interrompidos; (d) países que nunca tiveram política universal de vacinação BCG. A comparação foi realizada por meio do índice Rd (número de mortes por COVID-19 dividido pelo número de testes diagnósticos por milhão de habitantes multiplicados por 1000). Os países que nunca tiveram política universal de vacinação BCG apresentaram maior mortalidade por COVID-19, quando comparados aos demais países (índice Rd = 19,21 no grupo D *vs* 2,47 para o grupo A, 1,5 para o grupo B e 1,87 para o grupo C, $p < 0,001$). O ano de introdução da vacinação influenciou significativamente a mortalidade. Países que iniciaram a política de imunização antes de 1960 tiveram resultados mais favoráveis quando comparados à países que iniciaram a vacinação BCG após 1960 (AUC = 0,647 [0,509-0,785]; $p = 0,049$). Países que ainda mantêm a vacinação BCG apresentam menor mortalidade por COVID-19 comparados a países que pararam a imunização (índice Rd = 5,58 para o grupo B *vs* Rd = 22,8 para o grupo C; $p = 0,047$).[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. Esse estudo não foi revisado por pares. A metodologia é fragilmente descrita, principalmente em relação a inclusão dos países e análises estatísticas. Apesar de uma avaliação tão ampla, nenhum fator de confusão foi comentado. Os autores citam os países incluídos no grupo D, mas não mencionam quais países estavam nos demais grupos.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASOS \ *REINO UNIDO*

O relato apresentado se refere ao tratamento com Tocilizumabe em dois pacientes com mieloma, diagnosticados com a COVID-19,e que desenvolveram a síndrome de produção excessiva de citocinas e insuficiência respiratória. No quadro de tempestade de citocinas, o tocilizumabe se liga aos receptores solúveis e aos de membrana de IL-6, bloqueando a sinalização dessa citocina e, a partir dessa via, resulta uma rápida resolução da febre, da angústia respiratória e da hipotensão. Caso 1: paciente do sexo masculino, 66 anos, com mieloma recidivante, em tratamento com lenalidomida, em febre por três dias consecutivos, tosse seca e hipóxia. Exame físico e imagens compatíveis com diagnóstico da COVID-19. Foram administradas duas doses de tocilizumabe (IV, 800 mg, 2x/dia). Após a administração, paciente seguiu com rápida melhora clínica. Apresentou a resolução da febre e diminuição do suporte de oxigênio após 24 horas. Observou-se a diminuição dos níveis de marcadores de inflamação (ferritina sérica e PCR) e recebeu alta hospitalar após oito dias de internação. No dia três, após a administração de tocilizumabe, paciente desenvolveu trombose venosa superficial. Caso 2: paciente com 59 anos, com mioeloma recidivante, em uso de bortezomibe e panobinostat. Foi admitido no Hospital em caráter de urgência. Nos últimos sete dias, antes da internação, apresentou uma rápida piora do seu quadro clínico. Foi submetido à ventilação mecânica e administrou-se tocilizumabe (IV, 800 mg, 2x/dia) na U.T.I. Após essa administração, houve uma rápida resolução dos marcadores inflamatórios, embora com melhora lenta da função respiratória. O paciente recebeu traqueostomia após ventilação mecânica por 24 dias e permaneceu na UTI. Esses pacientes com mieloma são geralmente idosos e com uma imunodeficiência humoral e celular complexa, configurando-se em população vulnerável no contexto da COVID-19. Além disso, os estudos clínicos são realizados com a exclusão dessa faixa etária, tornando a escolha terapêutica na COVID-19 neste grupo de pacientes um desafio. A partir destes relatos, os autores sugerem que esses pacientes com a COVID-19 podem ser assistidos com sucesso quando a intervenção precoce for realizada a partir do uso de bloqueadores de IL-6, impedindo a progressão da doença, bem como o uso de ventilação mecânica.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 5/8 critérios, revelando uma baixa qualidade metodológica. A temporalidade dos eventos dos casos não foi claramente descrita. Os testes ou métodos de diagnóstico da COVID-19 não foram descritos. A descrição de evento adverso, do caso do paciente 1, foi realizada na figura 1 do artigo e não ao discorrer o relato. Os relatos de caso não produzem evidências que apoiam a validação de hipóteses. Desta forma, são necessários estudos clínicos randomizados para avaliação da eficácia e segurança do tocilizumabe na COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, TEICOPLANINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Os autores relatam o caso de uma menina de 13 meses, com leucemia mieloide aguda de alto risco em tratamento quimioterápico. No momento da confirmação da COVID-19, a paciente foi internada e, três dias depois, apresentou febre e um tratamento piperacilina/tazobactama e fluconazol foi iniciado. Paralelo a isso, foi iniciada a administração de hidroxicloroquina. No dia 4, foi adicionado lopinavir/ritonavir, devido ao aumento de proteína C reativa (PCR: 6,72 mg/dL) e à persistência da febre (até 39,8 °C). Dois dias depois, após febre persistente (39,6 °C) e aumento adicional da PCR (7,2 mg/dL), foi iniciada a teicoplanina. Nos dias seguintes, a condição clínica melhorou, com resolução da febre (dia 9) e normalização dos valores de PCR (dia 10); portanto a terapia medicamentosa foi gradualmente reduzida, descontinuando a hidroxicloroquina (no dia 11), depois o lopinavir/ritonavir (no dia 12) e a teicoplanina (no dia 14). A condição da paciente permaneceu estável, recebendo alta após 18 dias, com terapia antimicrobiana profilática oral, mesmo com carga viral ainda detectável por PCR. Após 26 dias, nenhuma seroconversão foi observada e o SARS-CoV-2 ainda foi detectado no *swab* nasal, mas não no *swab* reto-anal.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o artigo atendeu 4/8 critérios. Trata-se de um relato de caso muito específico, de paciente infantil em tratamento quimioterápico, cujos resultados devem ser interpretados com cautela, sobretudo porque relatos de caso não trazem evidências robustas para a tomada de decisão por gestores. Contudo, os autores destacam que, após a resolução dos sintomas da COVID-19, a retomada do tratamento oncológico deve ser prioridade.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Foi realizada uma revisão de potenciais alvos terapêuticos do SARS-CoV-2, considerando a patogênese do vírus e as drogas promissoras para tratamento, conforme descrito a seguir: 1) Proteína spike: SARS-CoV-2-HR2P (aa 1168-1203) mostrou um potente efeito inibitório,entretanto sua segurança e efetividade ainda precisam ser verificadas. O EK1 é uma droga pendente de verificação e desenvolvimento. O 23-mer (SBP1) foi promissor em estudos pré-clínicos. 2) Enzima conversora de angiotensina (ECA2): inibidores da ECA (IECA), como captopril e enalapril, ou inibidores do receptor da angiotensina 1 (AT1R), incluindo losartana e valsartana estão no campo das hipóteses plausíveis. ECA2 humano solúvel de grau clínico (hrsACE2) se mostrou promissor *in vitro*. 3) TMPRSS2 — Transmembrana protease, serina 2: mesilato de camostato pode bloquear a atividade da TMPRSS2, sendo aprovado no Japão para tratamento de pancreatite, assim como o mesilato de nafamostato. Os autores esperam que possam entrar em ensaios clínicos para SARS-CoV-2. 4) CD147: potencial alvo para tratamento, assim, anticorpos anti-CD147,

como meplazumabe, podem ser promissores. Outros anticorpos que demonstraram boa segurança em estudos pré-clínicos e clínicos foram o metuximabe, metuzumabe e meplazumabe. 5) Replicase viral: a ribavirina é um antiviral de amplo espectro, porém com eficácia ainda não clara para COVID-19. Alguns estudos demonstraram uma piora nos resultados dos pacientes após sua administração. O favipiravir demonstrou bons resultados em ensaio clínico, com melhores efeitos que drogas similares (lopinavir/ritonavir). Ensaios clínicos de fase III sugerem que remdesivir é uma droga promissora contra SARS-CoV-2. O tratamento lopinavir/ritonavir (Kaletra) pode melhorar rapidamente os sintomas clínicos inibindo a replicação de SARS-CoV-2. Outros 30 agentes apresentaram atividade antiviral contra a SARS-CoV-2 após a triagem (*in silico* e teste de atividade enzimática), incluindo lopinavir/ritonavir. Apesar disso, sua eficácia continua controversa, o que pode ser reforçado pela ausência de disseminação de resultados de ensaios clínicos em curso. 6) Genoma viral: drogas que tenham como alvo o próprio genoma viral ainda estão distantes para SARS-CoV-2. 7) Tempestade de citocinas: tocilizumabe tem apresentado bons resultados. CVL218 também foi identificado por reposicionamento de fármacos, com potencial efeito anti-inflamatório, resultados *in vivo* mostraram que o CVL218 é distribuído principalmente no tecido pulmonar sem toxicidade aparente. 8) Vacinas e soro convalescente: as vacinas de plataformas mRNA, DNA, adenoviral, proteínas recombinantes e vetoriais estão em desenvolvimento. Plasma convalescente é uma outra opção de tratamento simples e viável. 9) Tradicional medicina chinesa: vários compostos da tradicional medicina chinesa têm se mostrado como potenciais tratamentos contra SARS-CoV-2. 10) Os autores concluem que, apesar da identificação de possíveis alvos para tratamento, não foram identificados antivirais com efeitos específicos contra o SARS-CoV-2. Além disso, eficácia e segurança desses medicamentos precisam ser confirmados ensaios clínicos.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar revisões narrativas, apesar disso, foi considerado como excelente qualidade metodológica, uma vez que fez uma ampla discussão sobre os alvos terapêuticos e as possibilidade de tratamento atuais, incluindo suas limitações e potencialidades.

REFERÊNCIAS

1. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, *et al.* **Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061cases in Marseille, France**. Travel Medicine and Infectious Disease (2020). doi: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738
2. Davies G, Garami AR, Byers JC. **Evidence Supports a Causal Model for Vitamin D in COVID-19 Outcomes**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.01.20087965. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/06/2020.05.01.20087965.abstract
3. Paredes J A, Garduño V, Torres J. **COVID-19 Related Mortality: Is the BCG Vaccine Truly Effective? medRxiv preprint doi: https://doi**.org/10.1101/2020.05.01.20087411.
4. Ouanes Y, Bibi M, Baradai N, Boukhris M, Chaker K, Kacem A, *et al.* **Does BCG protect against SARS-CoV-2 infection ?: elements of proof**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087437
5. Chaidos A, Katsarou A, Mustafa C, Milojkovic D, Karadimitris A. **IL-6 blockade treatment for severe COVID-19 in two patients with multiple myeloma**. Br J Haematol. 2020 May 5;. doi: 10.1111/bjh.16787. [Epub ahead of print]
6. Sieni E, Pegoraro F, Casini T, Tondo A, Bortone B, Moriondo M, *et al.* **Favourable outcome of Coronavirus-19 in a 1-year-old girl with acute myeloid leukaemia and severe treatment-induced immunosuppression**. Br J Haematol. 2020 May 5. doi: 10.1111/bjh.16781
7. Zhou H, Fang Y, Xu T, Ni W-J, Shen A-Z, Meng X-M. **Potential Therapeutic Targets and Promising Drugs for Combating SARS-CoV-2**. British Journal of Pharmacology [Internet]. 5 de maio de 2020 [citado 7 de maio de 2020]. Disponível em: https://doi.org/10.1111/bph.15092
8. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (8 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 08/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04379479/México	Imunomodulador	Extrato de leucócitos dialisáveis	Placebo	Ainda não recrutando	07/05/2020	National Polytechnic Institute, Mexico
2	NCT04379336/África do Sul	Imunoterapia	Vacina BCG	Placebo	Recrutando	07/05/2020	TASK Applied Science
3	NCT04379076/Reino Unido	Imunomodulador	CYT107 (IL-7)	Placebo	Ainda não recrutando	07/05/2020	Revimmune; Amarex Clinical Research
4	NCT04377997/EUA	Anticoagulante	Enoxaparina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	07/05/2020	Massachusetts General Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center; Dartmouth-Hitchcock Medical Center
5	NCT04379492/EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Recrutando	07/05/2020	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
6	NCT04379271/EUA	Anti-inflamatório	IMU-838 (vidofludimus calcium)	Placebo	Ainda não recrutando	07/05/2020	Immunic AG
7	NCT04378920/França	Medicamento investigacional	LEAF-4L6715	LEAF-4L7520	Recrutando	07/05/2020	Institut de Cancerologie Strasbourg Europe; LEAF4Life LLC
8	NCT04378244/EUA	Vetor de genes não patogênico, incompetente para replicação, baseado em vírus de RNA	DeltaRex-G	Sem comparador	Ainda não recrutando	07/05/2020	Aveni Foundation
9	NCT04379518/EUA	Imunomodulador	Interferon Alfa-2b + Rintatolimod	Sem comparador	Ainda não recrutando	07/05/2020	Roswell Park Cancer Institute; National Cancer Institute (NCI)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136